

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
12 avril 2001 (12.04.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/24798 A1

(51) Classification internationale des brevets:
A61K 31/454, A61P 9/10, 25/00, 25/28

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/02662

(22) Date de dépôt international:
27 septembre 2000 (27.09.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/12415 1 octobre 1999 (01.10.1999) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US):
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): BOURRIE,
Bernard [FR/FR]; 138, rue des Kermes, F-34980 Saint
Gély du Fesc (FR). CASELLAS, Pierre [FR/FR]; 10, rue
Carl von Linné, F-34090 Montpellier (FR).

(74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;
Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF CENTRAL CANNABINOID RECEPTOR ANTAGONIST FOR PREPARING MEDICINES

(54) Titre: UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AUX CANNABINOÏDES CENTRAUX POUR LA PRE-
PARATION DE MEDICAMENTS

(57) Abstract: The invention concerns the use of a central cannabinoid receptor antagonist for preparing medicines for use in treating
and preventing neuro-inflammatory pathologies.

(57) Abrégé: L'invention concerne l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes centraux pour la préparation de
médicaments utiles dans le traitement et la prévention des pathologies neuroinflammatoires.

WO 01/24798 A1

UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AUX
CANNABINOÏDES CENTRAUX POUR LA PREPARATION DE
MEDICAMENTS.

5 La présente invention concerne une nouvelle utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes centraux dits récepteurs CB₁.

Plus particulièrement, l'invention se rapporte à l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs CB₁ pour la préparation de médicaments destinés à la prévention et au traitement des pathologies neuroinflammatoires, en particulier les maladies entraînant
10 une démyélinisation telles que la sclérose en plaques ou le syndrome de Guillain-Barré par exemple, ainsi que les encéphalites virales, les accidents vasculaires cérébraux ou les traumatismes crâniens.

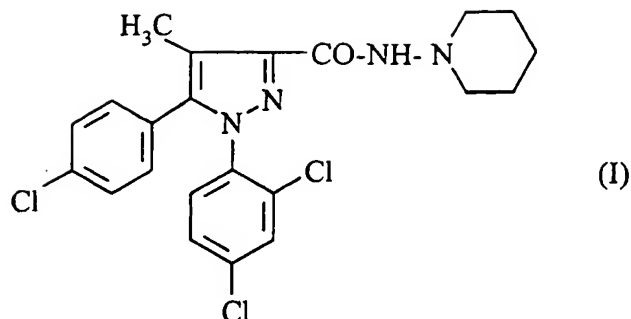
Les effets des cannabinoïdes sont dûs à une interaction avec des récepteurs spécifiques de haute affinité couplés aux protéines G. Deux types de récepteurs sont
15 actuellement décrits : les récepteurs CB₁, présents majoritairement au niveau du système nerveux central (Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613) et les récepteurs CB₂ présents dans le système immunitaire (Nye et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1985, 234, 784-791 ; Kaminski et al., 1992, Molecular Pharmacology, 42, 736-742 ; Munro et al., Nature, 1993, 365,
20 61-65).

Il est connu que le cannabis peut réduire ou supprimer certains symptômes associés à la sclérose en plaques tels que la spasticité musculaire et la douleur, (CNS Drugs, 1999, 11/5, 327-334).

Par ailleurs, il est décrit que des composés actifs sélectivement sur les récepteurs
25 CB₂ aux cannabinoïdes peuvent être utilisées dans le traitement des maladies inflammatoires d'origine immunitaire (demande de brevet WO 98/31227).

L'utilisation d'agonistes des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes est citée pour la prévention et le traitement de maladies neurodégénératives (demande de brevet WO 98/439100).

30 Le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, ci-après dénommé composé A, de formule :



ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats, sont décrits dans le brevet européen EP-656 354, comme antagonistes des récepteurs centraux CB₁ aux cannabinoïdes.

5 On a maintenant trouvé que l'administration d'un antagoniste des récepteurs CB₁ comme le composé A, ses sels pharmaceutiquement acceptables ou leurs solvats, est utile pour la prévention et le traitement des pathologies neuroinflammatoires, en particulier les maladies entraînant une démyélinisation telles que la sclérose en plaques ou le syndrome de Guillain-Barré par exemple, ainsi que les encéphalites virales, les accidents vasculaires cérébraux ou les traumatismes crâniens.

10 Selon un de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou d'un de leurs solvats pour la préparation de médicaments utiles pour la prévention et pour le traitement de telles maladies.

15 Le composé A et ses sels pharmaceutiquement acceptables sont préparés selon le brevet européen EP 656 354, de même les compositions pharmaceutiques peuvent être préparées selon la description de ce même brevet.

20 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif seul ou en association avec un autre principe actif peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, transdermique, intramusculaire, intraveineuse, intranasale et les formes d'administration rectale.

25 Le dosage journalier du composé selon l'invention est de 0,001 à 5 mg/kg, avantagement de 0,01 à 2,5 mg/kg, préférentiellement de 0,02 à 2 mg/kg, à 30

administrer en une ou plusieurs fois. Les composés sont généralement formulés en unité de dosage contenant de 0,1 à 500 mg, avantageusement de 1 à 250 mg, préférentiellement de 2 à 200 mg, de principe actif par unité de dosage, à administrer une fois, deux fois ou plusieurs fois en même temps, selon la nécessité. Bien que ces dosages soient des exemples de situation moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

Selon la présente invention, les formes orales d'administration sont préférées.

L'invention est également relative à une méthode de traitement des pathologies neuroinflammatoires, en particulier les maladies entraînant une démyélinisation telles que la sclérose en plaques ou le syndrome de Guillain-Barré par exemple ; ainsi que les encéphalites virales, les accidents vasculaires cérébraux ou les traumatismes crâniens.

L'activité de l'antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ a été recherchée dans le modèle d'encéphalite allergique expérimentale (EAE) induite :

a) chez le rat Lewis par l'administration intraplantaire de protéine basique de myéline (MBP) (fragment 68-84) dans un adjuvant complet de Freund (FCA) enrichi en *mycobacterium tuberculosis* selon le protocole publié par Martin et Near (J. Neuroimmunol., 1995, 241-245),

b) chez la souris SJL/j par l'administration sous-cutanée de peptide protéolipide (PLP) (fragment 139-151) dans un adjuvant complet de Freud enrichi en *mycobacterium tuberculosis* selon le protocole décrit dans Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, 2499-2504. 24 et 48 heures après cette injection, les souris reçoivent une suspension de *Bordetella pertusis* par voie intraveineuse.

L'EAE est une maladie autoimmune et inflammatoire du système nerveux central présentant des lésions démyélinisantes rappelant par exemple celle de la sclérose en plaques humaine.

Dans les modèles expérimentaux, le composé représentatif de l'invention, administré par voie orale ou intrapéritonéale depuis le jour zéro d'induction de la maladie, atténue de façon très significative la maladie, atténuation mesurée à la fois sur les variations de poids des animaux (les animaux malades présentent une perte importante de poids) et sur la sévérité de la pathologie (les animaux malades présentent une paralysie des pattes postérieures). La perte de poids des animaux traités, par le composé A est significativement plus faible que celle des animaux traités

par le seul véhicule. De même, la sévérité de la maladie est statistiquement plus faible dans les groupes d'animaux traités par le composé A.

5 Les résultats de ces études montrent que le composé A, antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ et ses sels et solvats pharmaceutiquement acceptables, interviennent favorablement dans cette pathologie de dysfonctionnement neurologique et peuvent ainsi trouver une application clinique dans le traitement de maladies causant des lésions démyélinisantes, telle que la sclérose en plaques.

EXEMPLE 1 Gélule dosée à 1 mg d'antagoniste des récepteurs CB₁.

| | | |
|----|--|-----------|
| | Composé A micronisé | 1,00 mg |
| 10 | Amidon de maïs | 51,00 mg |
| | Lactose monohydrate | 103,33 mg |
| | Polyvidone | 4,30 mg |
| | Sodium laurylsulfate | 0,17 mg |
| | Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulé | 8,50 mg |
| 15 | Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide | |
| | Stéarate de magnésium | 1,70 mg |
| | Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à 170 mg | |

EXEMPLE 2 Gélule dosée à 10 mg d'antagoniste des récepteurs CB₁.

| | | |
|----|--|----------|
| | Composé A micronisé | 10,00 mg |
| 20 | Amidon de maïs | 51,00 mg |
| | Lactose monohydrate | 94,33 mg |
| | Polyvidone | 4,30 mg |
| | Sodium laurylsulfate | 0,17 mg |
| | Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulé | 8,50 mg |
| 25 | Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide | |
| | Stéarate de magnésium | 1,70 mg |
| | Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à 170 mg | |

EXEMPLE 3 Gélule dosée à 30 mg d'antagoniste des récepteurs CB₁.

| | | |
|----|---|----------|
| | Composé A micronisé | 30,00 mg |
| 30 | Amidon de maïs | 51,00 mg |
| | Lactose monohydrate | 74,33 mg |
| | Polyvidone | 4,30 mg |
| | Sodium laurylsulfate | 0,17 mg |
| | Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulé | 8,50 mg |
| 35 | Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide | |
| | Stéarate de magnésium | 1,70 mg |

Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à 170 mg

EXEMPLE 4 Comprimé dosé à 30 mg d'antagoniste des récepteurs CB1.

| | | |
|----|---|----------|
| | Composé A micronisé | 30,00 mg |
| | Lactose monohydrate | Q.S. |
| 5 | Amidon de maïs | 40,00 mg |
| | Hydroxypropylméthyl cellulose 6cP | 5,00 mg |
| | Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide | |
| | Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulé | 10,00 mg |
| | Stéarate de magnésium | 2,00 mg |
| 10 | Pour un comprimé terminé à 200 mg. | |

REVENDICATIONS

1. Utilisation du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptable
5 ou un de leurs solvats pour la préparation de médicaments utiles pour prévenir ou pour traiter les pathologies neuroinflammatoires.
2. Utilisation selon la revendication 1 pour prévenir ou pour traiter les maladies entraînant une démyélinisation, les encéphalites virales, les accidents vasculaires
cérébraux ou les traumatismes crâniens.
- 10 3. Utilisation selon la revendication 2 pour traiter la sclérose en plaques.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No

PCT/FR 00/02662

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/454 A61P9/10 A61P25/00 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | EP 0 656 354 A (SANOFI SA) 7 June 1995 (1995-06-07) * le document en entier, plus particulièrement page 5, lignes 15-31 * | 1 |
| X | US 5 624 941 A (BARTH FRANCIS ET AL) 29 April 1997 (1997-04-29) abstract column 28, line 22 - line 28; claims; examples 195-200 ----- -/-- | 1 |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 March 2001

Date of mailing of the international search report

15/03/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoff, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int l Application No

PCT/FR 00/02662

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | <p>PERTWEE R G: "Pharmacology of cannabinoid receptor ligands." CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, (1999 AUG) 6 (8) 635-64. REF: 171, XP000923352 abstract page 657, left-hand column, last paragraph -page 660, right-hand column, paragraph 1 ---</p> | 1 |
| X | <p>CONSROE P.: "Brain cannabinoid systems as targets for the therapy of neurological disorders." NEUROBIOLOGY OF DISEASE, (1998) 5/6 (534-551)., XP000920684 * le document en entier, plus particulièrement page 545, colonne de gauche, dernier alinéa-page 546, colonne de droite, alinéa 1 * ---</p> | 1 |
| A | <p>WO 96 02248 A (LILLY CO ELI) 1 February 1996 (1996-02-01) page 1, line 1 - line 6 page 3, line 29 -page 4 page 31, line 16 - line 35 page 36, line 29 -page 37, line 30; claims ---</p> | 1-3 |
| A | <p>NAGAYAMA T ET AL: "Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischemia and in neuronal cultures." JOURNAL OF NEUROSCIENCE, (1999 APR 15) 19 (8) 2987-95., XP000920687 the whole document ---</p> | 1-3 |
| A | <p>MOLINA-HOLGADO F. ET AL: "The endogenous cannabinoid anandamide potentiates interleukin-6 production by astrocytes infected with Theiler's murine encephalomyelitis virus by a receptor-mediated pathway." FEBS LETTERS, (1998) 433/1-2 (139-142)., XP000914617 the whole document ---</p> | 1-3 |
| A | <p>EP 0 860 168 A (BAYER AG) 26 August 1998 (1998-08-26) the whole document ---</p> | 1-3 |
| | --- | |
| | --- -/-- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/02662

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| P,A | WO 00 15609 A (MALLERON JEAN LUC ;ACHARD DANIEL (FR); GRISONI SERGE (FR); MIGNANI) 23 March 2000 (2000-03-23) abstract page 23, line 12 -page 24, line 20 page 199, line 24 -page 200, line 13 --- | 1-3 |
| P,A | WO 00 46209 A (SANOFI SYNTHELABO ;BARTH FRANCIS (FR); CAMUS PHILIPPE (FR); MARTIN) 10 August 2000 (2000-08-10) the whole document ----- | 1-3 |

Continuation of box I.2

Claim 1 of the present application concerns the treatment of a wide variety of diseases. However, a support basis as defined by PCT Article 5 can only be found for a very limited number of those diseases. In the present case, Claim 1 is so much lacking in clarity and the disclosure of the invention in the description is so limited that it is not possible to carry out any meaningful search covering the whole claimed spectrum. Consequently, the search was limited to those parts of the claims which are supported and disclosed, that is the parts concerning diseases explicitly mentioned in Claims 2 and 3, while taking into consideration the general concept underlying the invention.

Claims which have been the subject of a complete search: 2, 3

Claims which have been the subject of an incomplete search : 1

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, concerning inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of a preliminary examination report (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the line of conduct adopted by the EPO acting in its capacity as International Searching Authority is not to proceed with a preliminary examination of a subject matter in respect of which no search has been carried out. Such attitude will remain unchanged, notwithstanding whether the claims have been modified or not, either after the search report has been received or during any procedure under Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/02662

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0656354 | A | 07-06-1995 | FR 2713224 A | 09-06-1995 |
| | | | FR 2713225 A | 09-06-1995 |
| | | | AT 154012 T | 15-06-1997 |
| | | | AU 685518 B | 22-01-1998 |
| | | | AU 7899994 A | 15-06-1995 |
| | | | BR 1100984 A | 14-03-2000 |
| | | | CA 2136893 A | 21-06-1995 |
| | | | CN 1110968 A,B | 01-11-1995 |
| | | | CZ 9403016 A | 14-06-1995 |
| | | | DE 69403614 D | 10-07-1997 |
| | | | DE 69403614 T | 22-01-1998 |
| | | | DK 656354 T | 29-12-1997 |
| | | | ES 2105575 T | 16-10-1997 |
| | | | FI 945690 A | 03-06-1995 |
| | | | GR 3024470 T | 28-11-1997 |
| | | | HK 1000599 A | 09-04-1998 |
| | | | HU 71498 A,B | 28-11-1995 |
| | | | IL 111719 A | 28-10-1999 |
| | | | JP 7309841 A | 28-11-1995 |
| | | | NO 944625 A | 06-06-1995 |
| | | | NZ 270025 A | 26-09-1995 |
| | | | PL 306067 A | 12-06-1995 |
| | | | RU 2141479 C | 20-11-1999 |
| | | | SG 68570 A | 20-06-2000 |
| | | | SI 656354 T | 31-10-1997 |
| | | | US 5624941 A | 29-04-1997 |
| | | | ZA 9409342 A | 09-10-1995 |
| US 5624941 | A | 29-04-1997 | FR 2692575 A | 24-12-1993 |
| | | | FR 2713224 A | 09-06-1995 |
| | | | FR 2713225 A | 09-06-1995 |
| | | | AT 149489 T | 15-03-1997 |
| | | | AU 4143893 A | 06-01-1994 |
| | | | BR 1100409 A | 13-10-1999 |
| | | | BR 9302435 A | 11-01-1994 |
| | | | CA 2098944 A | 24-12-1993 |
| | | | CZ 9301172 A | 16-03-1994 |
| | | | DE 69308395 D | 10-04-1997 |
| | | | DK 576357 T | 15-09-1997 |
| | | | EP 0576357 A | 29-12-1993 |
| | | | ES 2101258 T | 01-07-1997 |
| | | | FI 932891 A | 24-12-1993 |
| | | | GR 3023535 T | 29-08-1997 |
| | | | HU 64526 A,B | 28-01-1994 |
| | | | IL 106099 A | 15-07-1998 |
| | | | JP 6073014 A | 15-03-1994 |
| | | | MX 9303664 A | 31-01-1994 |
| | | | NO 932296 A | 27-12-1993 |
| | | | NZ 247961 A | 28-08-1995 |
| | | | RU 2119917 C | 10-10-1998 |
| | | | SK 65493 A | 02-02-1994 |
| | | | ZA 9304511 A | 22-02-1994 |
| | | | AT 154012 T | 15-06-1997 |
| | | | AU 685518 B | 22-01-1998 |
| | | | AU 7899994 A | 15-06-1995 |
| | | | BR 1100984 A | 14-03-2000 |
| | | | CA 2136893 A | 21-06-1995 |
| | | | CN 1110968 A,B | 01-11-1995 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int lional Application No

PCT/FR 00/02662

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 5624941 A | | CZ 9403016 A | 14-06-1995 |
| | | DE 69403614 D | 10-07-1997 |
| | | DE 69403614 T | 22-01-1998 |
| | | DK 656354 T | 29-12-1997 |
| | | EP 0656354 A | 07-06-1995 |
| | | ES 2105575 T | 16-10-1997 |
| | | FI 945690 A | 03-06-1995 |
| | | GR 3024470 T | 28-11-1997 |
| | | HK 1000599 A | 09-04-1998 |
| | | HU 71498 A, B | 28-11-1995 |
| | | IL 111719 A | 28-10-1999 |
| | | JP 7309841 A | 28-11-1995 |
| | | NO 944625 A | 06-06-1995 |
| | | NZ 270025 A | 26-09-1995 |
| | | PL 306067 A | 12-06-1995 |
| | | RU 2141479 C | 20-11-1999 |
| | | SG 68570 A | 20-06-2000 |
| | | SI 656354 T | 31-10-1997 |
| | | ZA 9409342 A | 09-10-1995 |
| WO 9602248 A | 01-02-1996 | AU 2962295 A | 16-02-1996 |
| | | CA 2194684 A | 01-02-1996 |
| | | EP 0766559 A | 09-04-1997 |
| | | JP 10503185 T | 24-03-1998 |
| | | US 5596106 A | 21-01-1997 |
| | | US 5747524 A | 05-05-1998 |
| EP 0860168 A | 26-08-1998 | DE 19706903 A | 27-08-1998 |
| | | JP 10236978 A | 08-09-1998 |
| WO 0015609 A | 23-03-2000 | FR 2783246 A | 17-03-2000 |
| | | AU 5523299 A | 03-04-2000 |
| WO 0046209 A | 10-08-2000 | FR 2789078 A | 04-08-2000 |
| | | FR 2789079 A | 04-08-2000 |
| | | AU 2298900 A | 25-08-2000 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De. de Internationale No

PCT/FR 00/02662

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/454 A61P9/10 A61P25/00 A61P25/28

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| X | EP 0 656 354 A (SANOFI SA) 7 juin 1995 (1995-06-07) * le document en entier, plus particulièrement page 5, lignes 15-31 * | 1 |
| X | US 5 624 941 A (BARTH FRANCIS ET AL) 29 avril 1997 (1997-04-29) abrégé colonne 28, ligne 22 - ligne 28; revendications; exemples 195-200 --- -/-- | 1 |



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

G document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 mars 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/03/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Hoff, P

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | |
|---|---|-------------------------------|
| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
| X | <p>PERTWEE R G: "Pharmacology of cannabinoid receptor ligands." CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, (1999 AUG) 6 (8) 635-64. REF: 171, XP000923352 abrégé page 657, colonne de gauche, dernier alinéa -page 660, colonne de droite, alinéa 1</p> | 1 |
| X | <p>--- CONSROE P.: "Brain cannabinoid systems as targets for the therapy of neurological disorders." NEUROBIOLOGY OF DISEASE, (1998) 5/6 (534-551)., XP000920684 * le document en entier, plus particulièrement page 545, colonne de gauche, dernier alinéa-page 546, colonne de droite, alinéa 1 *</p> | 1 |
| A | <p>--- WO 96 02248 A (LILLY CO ELI) 1 février 1996 (1996-02-01) page 1, ligne 1 - ligne 6 page 3, ligne 29 -page 4 page 31, ligne 16 - ligne 35 page 36, ligne 29 -page 37, ligne 30; revendications</p> | 1-3 |
| A | <p>--- NAGAYAMA T ET AL: "Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischemia and in neuronal cultures." JOURNAL OF NEUROSCIENCE, (1999 APR 15) 19 (8) 2987-95., XP000920687 le document en entier</p> | 1-3 |
| A | <p>--- MOLINA-HOLGADO F. ET AL: "The endogenous cannabinoid anandamide potentiates interleukin-6 production by astrocytes infected with Theiler's murine encephalomyelitis virus by a receptor-mediated pathway." FEBS LETTERS, (1998) 433/1-2 (139-142)., XP000914617 le document en entier</p> | 1-3 |
| A | <p>--- EP 0 860 168 A (BAYER AG) 26 août 1998 (1998-08-26) le document en entier</p> <p>--- -/--</p> | 1-3 |

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | |
|---|--|-------------------------------|
| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
| P,A | WO 00 15609 A (MALLERON JEAN LUC ;ACHARD DANIEL (FR); GRISONI SERGE (FR); MIGNANI) 23 mars 2000 (2000-03-23) abrégé page 23, ligne 12 -page 24, ligne 20 page 199, ligne 24 -page 200, ligne 13 --- | 1-3 |
| P,A | WO 00 46209 A (SANOFI SYNTHELABO ;BARTH FRANCIS (FR); CAMUS PHILIPPE (FR); MARTIN) 10 août 2000 (2000-08-10) le document en entier ----- | 1-3 |

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

La revendication 1 présente a trait au traitement d'une très grande variété de maladies. Un fondement au sens de L'Article 6 PCT et un exposé au sens de l'Article 5 PCT ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces maladies. Dans le cas présent, la revendication 1 manque à un tel point de fondement et l'exposé de l'invention dans la description est si limité qu'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée aux parties des revendications qui présentent un fondement et un exposé, c'est à dire les parties ayant trait aux maladies explicitement mentionnées dans les revendications 2 et 3, en tenant dûment compte de l'idée générale sur laquelle repose l'invention.

Revendications ayant fait l'objet d'une recherche complète : 2,3
Revendication ayant fait l'objet d'une recherche incomplète : 1

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No

PCT/FR 00/02662

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| EP 0656354 A | 07-06-1995 | FR 2713224 A | 09-06-1995 |
| | | FR 2713225 A | 09-06-1995 |
| | | AT 154012 T | 15-06-1997 |
| | | AU 685518 B | 22-01-1998 |
| | | AU 7899994 A | 15-06-1995 |
| | | BR 1100984 A | 14-03-2000 |
| | | CA 2136893 A | 21-06-1995 |
| | | CN 1110968 A,B | 01-11-1995 |
| | | CZ 9403016 A | 14-06-1995 |
| | | DE 69403614 D | 10-07-1997 |
| | | DE 69403614 T | 22-01-1998 |
| | | DK 656354 T | 29-12-1997 |
| | | ES 2105575 T | 16-10-1997 |
| | | FI 945690 A | 03-06-1995 |
| | | GR 3024470 T | 28-11-1997 |
| | | HK 1000599 A | 09-04-1998 |
| | | HU 71498 A,B | 28-11-1995 |
| | | IL 111719 A | 28-10-1999 |
| | | JP 7309841 A | 28-11-1995 |
| | | NO 944625 A | 06-06-1995 |
| | | NZ 270025 A | 26-09-1995 |
| | | PL 306067 A | 12-06-1995 |
| | | RU 2141479 C | 20-11-1999 |
| | | SG 68570 A | 20-06-2000 |
| | | SI 656354 T | 31-10-1997 |
| | | US 5624941 A | 29-04-1997 |
| | | ZA 9409342 A | 09-10-1995 |
| US 5624941 A | 29-04-1997 | FR 2692575 A | 24-12-1993 |
| | | FR 2713224 A | 09-06-1995 |
| | | FR 2713225 A | 09-06-1995 |
| | | AT 149489 T | 15-03-1997 |
| | | AU 4143893 A | 06-01-1994 |
| | | BR 1100409 A | 13-10-1999 |
| | | BR 9302435 A | 11-01-1994 |
| | | CA 2098944 A | 24-12-1993 |
| | | CZ 9301172 A | 16-03-1994 |
| | | DE 69308395 D | 10-04-1997 |
| | | DK 576357 T | 15-09-1997 |
| | | EP 0576357 A | 29-12-1993 |
| | | ES 2101258 T | 01-07-1997 |
| | | FI 932891 A | 24-12-1993 |
| | | GR 3023535 T | 29-08-1997 |
| | | HU 64526 A,B | 28-01-1994 |
| | | IL 106099 A | 15-07-1998 |
| | | JP 6073014 A | 15-03-1994 |
| | | MX 9303664 A | 31-01-1994 |
| | | NO 932296 A | 27-12-1993 |
| | | NZ 247961 A | 28-08-1995 |
| | | RU 2119917 C | 10-10-1998 |
| | | SK 65493 A | 02-02-1994 |
| | | ZA 9304511 A | 22-02-1994 |
| | | AT 154012 T | 15-06-1997 |
| | | AU 685518 B | 22-01-1998 |
| | | AU 7899994 A | 15-06-1995 |
| | | BR 1100984 A | 14-03-2000 |
| | | CA 2136893 A | 21-06-1995 |
| | | CN 1110968 A,B | 01-11-1995 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De: Je Internationale No

PCT/FR 00/02662

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| US 5624941 A | | CZ 9403016 A | 14-06-1995 |
| | | DE 69403614 D | 10-07-1997 |
| | | DE 69403614 T | 22-01-1998 |
| | | DK 656354 T | 29-12-1997 |
| | | EP 0656354 A | 07-06-1995 |
| | | ES 2105575 T | 16-10-1997 |
| | | FI 945690 A | 03-06-1995 |
| | | GR 3024470 T | 28-11-1997 |
| | | HK 1000599 A | 09-04-1998 |
| | | HU 71498 A, B | 28-11-1995 |
| | | IL 111719 A | 28-10-1999 |
| | | JP 7309841 A | 28-11-1995 |
| | | NO 944625 A | 06-06-1995 |
| | | NZ 270025 A | 26-09-1995 |
| | | PL 306067 A | 12-06-1995 |
| | | RU 2141479 C | 20-11-1999 |
| | | SG 68570 A | 20-06-2000 |
| | | SI 656354 T | 31-10-1997 |
| | | ZA 9409342 A | 09-10-1995 |
| WO 9602248 A | 01-02-1996 | AU 2962295 A | 16-02-1996 |
| | | CA 2194684 A | 01-02-1996 |
| | | EP 0766559 A | 09-04-1997 |
| | | JP 10503185 T | 24-03-1998 |
| | | US 5596106 A | 21-01-1997 |
| | | US 5747524 A | 05-05-1998 |
| EP 0860168 A | 26-08-1998 | DE 19706903 A | 27-08-1998 |
| | | JP 10236978 A | 08-09-1998 |
| WO 0015609 A | 23-03-2000 | FR 2783246 A | 17-03-2000 |
| | | AU 5523299 A | 03-04-2000 |
| WO 0046209 A | 10-08-2000 | FR 2789078 A | 04-08-2000 |
| | | FR 2789079 A | 04-08-2000 |
| | | AU 2298900 A | 25-08-2000 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)